



Гуляева О.Н.¹, Казицкая А.С.¹, Ядыкина Т.К.¹, Терешкин И.Е.¹,
Загородникова О.А.², Матошин С.В.²

Полиморфизм гена *HIF-1A* (rs11549465) как возможный общий генетический предиктор анемии беременных и задержки внутриутробного развития плода у женщин, проживающих в условиях высокой антропогенной нагрузки

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 654005, Новокузнецк, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Задержка внутриутробного развития плода, особенно в сочетании с анемией беременных, становится всё более распространённой мировой проблемой. Нарушение адаптации организма матери и эмбриона к физиологической гипоксии беременности может иметь единые генетически детерминированные основы, проявляющиеся как на материнском, так и на фетоплацентарном уровнях. Адаптация к эндогенной гипоксии особенно актуальна в условиях высокой антропогенной нагрузки.

Материалы и методы. Проведены два независимых пилотных исследования на когорте беременных женщин, проживающих в крупном промышленном регионе. Первая группа: 37 беременных женщин с анемией и 53 беременные без данной патологии. Вторая группа: 23 женщины, родившие детей с задержкой внутриутробного развития, и 33 женщины, родившие здоровых детей; 19 детей с диагнозом задержки внутриутробного развития, 40 здоровых детей. Методом полимеразной цепной реакции у всех обследованных определены варианты гена *HIF-1A*.

Результаты. Показано, что генотип *CC* гена *HIF-1A* повышает вероятность развития анемии во время беременности ($\chi^2 = 4,73$; *OR* – 3,57). Генотип *CC* гена *HIF-1A* у новорождённых достоверно связан с задержкой внутриутробного развития ($\chi^2 = 4,59$; *OR* – 7,71). Полиморфный вариант *CT* повышает устойчивость к развитию данных патологий. Сочетание генотипов *CC/CC* у матери и плода приводит к синергическому эффекту и высокой вероятности задержки внутриутробного развития ($\chi^2 = 5,76$; *OR* – 6,26).

Ограничения исследования. Исследование носило пилотный характер, поэтому целесообразно увеличение выборки.

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать полиморфизм *HIF-1A* (rs11549465) в качестве кандидатного маркера для стратификации риска развития синдрома нарушения адаптации к беременности, включающего материнскую анемию и фетоплацентарную недостаточность.

Ключевые слова: гипоксией индуцируемый фактор-1 α ; задержка внутриутробного развития плода; анемия беременных; ген *HIF-1A*; гипоксия; промышленный регион; бенз(а)пирен; формальдегид

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол заседания № 4, § 1 от 18.11.2021 г.), проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г.

Для цитирования: Гуляева О.Н., Казицкая А.С., Ядыкина Т.К., Терешкин И.Е., Загородникова О.А., Матошин С.В. Полиморфизм гена *HIF-1A* (rs11549465) как возможный общий генетический предиктор анемии беременных и задержки внутриутробного развития плода у женщин, проживающих в условиях высокой антропогенной нагрузки. *Гигиена и санитария*. 2026; 105(4): 438–444. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-4-438-444> <https://elibrary.ru/jirhkp>

Для корреспонденции: Гуляева Ольга Николаевна, e-mail: gulyaich1973@mail.ru

Вклад авторов: Гуляева О.Н. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала, написание текста; Казицкая А.С. – обработка материала; Ядыкина Т.К. – обработка материала; Терешкин И.Е. – обработка материала; Загородникова О.А. – сбор материала; Матошин С.В. – сбор материала. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 17.02.2026 / Принята к печати: 24.03.2026 / Опубликовано: 18.05.2026

Olga N. Gulyaeva¹, Anastasiya S. Kazitskaya¹, Tatyana K. Yadykina¹, Ivan E. Tereshkin¹,
Olga A. Zagorodnikova², Sergey V. Matoshin²

HIF-1A gene polymorphism (rs11549465) as a possible general genetic predictor of anemia in pregnant women and fetal intrauterine growth retardation in women living in the conditions of the high anthropogenic load

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Intrauterine growth retardation of the fetus, especially in combination with anemia in pregnant women, is becoming an increasingly urgent global problem. The impaired adaptation of the mother's and the embryo's bodies to physiological hypoxia during pregnancy may have common genetically determined bases that manifest themselves at both the maternal and fetoplacental levels. Adaptation to endogenous hypoxia is particularly relevant in environments with high levels of anthropogenic stress.

Materials and methods. Two independent pilot studies were conducted on a cohort of pregnant women living in a large industrial region. The first group consisted of thirty seven pregnant women with anemia and 53 pregnant women without this pathology. The second group included 23 women who gave birth to newborns with intrauterine growth retardation, 33 women who gave birth to healthy newborns; 19 babies diagnosed with intrauterine growth retardation, and 40 healthy babies. All participants were tested for HIF-1A gene variants using polymerase chain reaction.

Results. The CC genotype of the HIF-1A gene has been shown to increase the likelihood of developing anemia during pregnancy ($\chi^2 = 4.73$; OR – 3.57). The CC genotype of the HIF-1A gene in newborns is reliably associated with intrauterine growth retardation ($\chi^2 = 4.59$; OR – 7.71). Polymorphic CT variant rises the resistance to the development of these pathologies. The combination of CC/CC genotypes in the mother and the fetus leads to a synergistic effect and a high probability of intrauterine growth retardation ($\chi^2 = 5.76$; OR – 6.26).

Limitations. The study was of a pilot nature, so it is advisable to increase the sample.

Conclusion. The obtained data allow us considering the HIF-1A (rs11549465) polymorphism as a candidate marker for stratifying the risk of developing pregnancy adaptation disorder syndrome, which includes maternal anemia and fetoplacental insufficiency.

Keywords: hypoxia-inducible factor-1 α ; intrauterine growth retardation of the fetus; anemia of pregnant women; HIF-1A gene; hypoxia; industrial region; benz(a)pyrene, formaldehyde

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases" (Protocol of the Meeting No. 4, § 1 dated 11/18/2021), it was conducted in accordance with the commonly accepted scientific principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" as amended 2013.

For citation: Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Tereshkin I.E., Zagorodnikova O.A., Matoshin S.V. HIF-1A gene polymorphism (rs11549465) as a possible general genetic predictor of anemia in pregnant women and fetal intrauterine growth retardation in women living in the conditions of the high anthropogenic load. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2026; 105(4): 438–444. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-4-438-444> <https://elibrary.ru/jirhkp> (In Russ.)

For correspondence: Olga N. Gulyaeva, e-mail: gulyaich1973@mail.ru

Contribution: Gulyaeva O.N. – concept and design of the study, literature review, collection and processing of material, writing the text; Kazitskaya A.S. – material processing; Yadykina T.K. – material processing; Tereshkin I.E. – material processing; Zagorodnikova O.A. – collection of material; Matoshin S.V. – collection of material. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: February 17, 2026 / Accepted: March 24, 2026 / Published: May 18, 2026

Введение

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) плода становится всё более распространённой проблемой не только в России, но и во всём мире. По обобщённым эпидемиологическим данным, ежегодно в мире рождается около 30 млн младенцев с этим диагнозом [1, 2]. ЗВУР обуславливает около 30% мертворождений, высокую перинатальную заболеваемость и смертность, является частой причиной досрочного родоразрешения, а также неблагоприятных психоневрологических последствий [3–5]. Среди причин выделяют широкий спектр плодных, материнских и плацентарных факторов [6]. Нарушение плацентации и маточно-плацентарного кровообращения, оксидативный стресс и воспаление при различных патологиях беременности ведут к хронической гипоксии плода. Одной из наиболее распространённых экстрагенитальных патологий беременности является анемия, которая вносит значимый вклад в развитие гипоксических состояний как матери, так и плода [7]. Наряду с классическими этиологическими факторами (дефицит железа, фолиевой кислоты) в последние годы активно изучают роль генетической предрасположенности [8]. Особый интерес представляют гены, участвующие в адаптации к физиологической гипоксии беременности.

Гипоксией индуцируемый фактор-1 α (HIF-1 α), кодируемый геном *HIF-1A*, является ключевым регулятором клеточного ответа на гипоксию. Он контролирует экспрессию сотен генов, в том числе эритропоэтин (ЕРО) – основной стимулятор эритропоэза [9]. Полиморфизм rs11549465 (C>T, Pro582Ser) функционально значим: аллель Т ассоциирована с повышенной транскрипционной активностью белка и улучшенной адаптацией к гипоксии [10]. Ранее её роль изучалась преимущественно в контексте нарушений плацентации, преэклампсии и задержки роста плода, однако появились данные о том, что варианты *HIF-1A*, ухудшающие гипоксический ответ, могут нарушать физиологическую стимуляцию эритропоэза во время беременности, предрасполагая к анемии [11].

Новокузнецк – крупный индустриальный центр Кемеровской области – Кузбасса, в котором сконцентрированы предприятия металлургической, углеперерабатывающей и химической промышленности. Немногим меньше половины территории области относится к категории кризисной экологической ситуации, причём Новокузнецк, по данным Росгидромета, имеет очень высокий уровень загрязнения атмосферы. Наибольшую потенциальную угрозу населению городов юга Кузбасса представляют бенз(а)пирен, формальдегид, взвешенные вещества, диоксид азота (NO₂),

Таблица 1 / Table 1

Среднегодовые концентрации канцерогенных загрязняющих веществ в атмосферном воздухе Новокузнецка, выраженные в мг/м³/доли ПДК

Average annual concentrations of carcinogenic pollutants in the atmospheric air of the Novokuznetsk, expressed in mg/m³/share of MPC

Год Year	Загрязняющее вещество / Pollutant		
	Бенз(а)пирен Benzo(a)pyrene	Формальдегид Formaldehyde	Углерод (сажа) Carbon (soot)
2021	0.0000071/7.1	0.0051/1.7	0.0175/0.7
2022	0.0000112/11.2	0.0102/3.4	—
2023	0.0000062/6.2	0.0117/3.9	—
2024	0.0000063/6.3	0.01185/3.95	—

фтористый водород, оксид азота (NO), оксид углерода (CO), диоксид серы (SO₂) [12]. Хроническое воздействие загрязнителей воздуха, характерное для промышленных центров, нарушает кислородный гомеостаз материнского организма и оказывает прямое эмбриотоксическое и фетотоксическое действие, приводя к задержке внутриутробного развития плода. Многочисленные эпидемиологические исследования и лабораторные эксперименты на животных подтверждают, что основными механизмами этого воздействия являются индукция окислительного стресса, прямое повреждение ДНК плаценты и плода, а также эндокринные нарушения [13].

Цель исследования — выявить связь между полиморфизмом гена *HIF-1A*, анемией во время беременности и задержкой внутриутробного развития плода у женщин, проживающих в регионе с высокой антропогенной нагрузкой.

Материалы и методы

Оценка валовых атмосферных выбросов и среднегодовых концентраций загрязняющих веществ в Новокузнецке проведена за период с 2021 по 2024 г. Использованы данные Кемеровского центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Западно-Сибирское управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды». Проведены два независимых пилотных исследования («случай — контроль») на когорте беременных женщин, проживающих на территории крупного промышленного центра Кемеровской области — Кузбасса (Новокузнецк).

Первую группу составили 37 беременных женщин (средний возраст $28,3 \pm 4,1$ года) с диагностированной анемией, осложняющей беременность, деторождение и послеродовой период (код МКБ-10 — O99.0) и 53 беременные женщины без данной патологии (средний возраст $27,8 \pm 3,9$ года). Забор венозной крови для клинического и генетического анализа проводили при постановке на учёт в женской консультации. Диагноз анемии устанавливали согласно критериям ВОЗ ($Hb < 110$ г/л).

Во вторую группу вошли 23 женщины, родившие детей с задержкой внутриутробного развития, и 33 женщины с благополучно протекавшей беременностью, завершившейся рождением здорового доношенного ребёнка. Были также обследованы дети, рождённые этими женщинами: 19 детей с задержкой внутриутробного развития и 40 здоровых. Диагноз верифицировали по клиническим рекомендациям (протоколу лечения) «Оценка физического развития детей и подростков» (письмо Минздрава России от 21.11.2017 г. № 15-2/10/2-8090), согласно которым диагностируют асимметричную форму ЗВУР при массе тела ниже 10-го перцентиля для данного гестационного возраста и симметричную форму (гипопластический тип) — при отставании массы тела и роста ребёнка. Геномную ДНК выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови [14]. Типирование генов проводи-

ли методом Real-Time на приборе DTprime 4 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Тест-системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизма гена *HIF-1A* гипоксией индуцируемого фактора-1 α разработаны ИХБФМ СО РАН и синтезированы ООО «СибДНК». Сравнение частот встречаемости генотипов с целью выявления ассоциации с риском развития анемии и задержки внутриутробного развития плода проводили с использованием критерия χ^2 , который показывает наличие или отсутствие статистической значимости различий между фактическими данными в выборке и теоретическими результатами. Расчёт OR позволяет оценить связь между фактором риска и вероятностью наступления исхода, которые предположил исследователь [15]. Тест на соответствие распределения генотипов равновесию Харди — Вайнберга проводили с использованием точного критерия [16].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол заседания № 4, § 1 от 18.11.2021 г.), проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г.

Результаты

Общий объём валовых выбросов в атмосферу Новокузнецка с 2021 по 2024 г. незначительно снизился — с 268,297 до 256,683 тыс. тонн. Снижение составило 11,614 тыс. тонн, что связано с участием Новокузнецка в федеральном проекте «Чистый воздух».

В табл. 1 представлены среднегодовые концентрации канцерогенных загрязняющих веществ, выраженные в мг/м³ и долях ПДК.

Среднегодовые концентрации бенз(а)пирена превышали установленную ПДК в 6,2–11,2 раза за весь изучаемый период, наибольшее превышение ПДК (11,2) наблюдалось в 2022 г. Среднегодовые концентрации формальдегида были выше соответствующей ПДК в 2021–2024 гг. (1,7–3,95 раза). В 2021 г. среднегодовые концентрации углерода (сажи) были ниже ПДК; с 2022 г. измерения концентраций этого вещества в городе не проводят.

В ходе молекулярно-генетических исследований выявлены полиморфные варианты гена *HIF-1A* (rs11549465), достоверно связанные с развитием анемии, отягощающей беременность, и задержкой внутриутробного развития плода, а также формы, ассоциированные с устойчивостью к развитию данных патологий.

Генотип СС гена *HIF-1A* (rs11549465) статистически достоверно связан с развитием анемии ($\chi^2 = 4,73$; OR = 3,57), генотип СТ связан с резистентностью к развитию анемии ($\chi^2 = 4$; OR = 0,31) (табл. 2).

Анализ полученных результатов, представленных в табл. 3, свидетельствует о том, что в группе пациенток, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, статистически достоверных связей с полиморфизмом гена *HIF-1A* не обнаружено.

В группе детей с ЗВУР показана статистически достоверная связь гомозиготной аллели СС гена *HIF-1A* с задержкой внутриутробного развития у новорождённых ($\chi^2 = 4,59$; OR = 7,71) и гетерозиготной аллели СТ с нормальным развитием ($\chi^2 = 3,93$; OR = 0,15) (табл. 4).

При анализе сочетаний форм гена *HIF-1A* у матери и ребёнка была показана статистически достоверная связь сочетания гомозиготных аллелей СС/СС гена *HIF-1A* у матери и у ребёнка с задержкой внутриутробного развития ($\chi^2 = 5,76$; OR = 6,26), а сочетания гомозиготной аллели СС гена *HIF-1A* с гетерозиготной аллелью СТ гена *HIF-1A* — с нормальным развитием новорождённых ($\chi^2 = 4,9$; OR = 0,18) (табл. 5).

Таблица 2 / Table 2

Полиморфизм гена *HIF-1A* у беременных женщин с анемией
***HIF-1A* gene polymorphism in pregnant women with anemia**

Группа Group	<i>HIF-1A</i> (rs11549465)		
	CC	CT	TT
Беременные женщины с анемией / Pregnant women with anemia (<i>n</i> = 37)	33	4	0
Контроль / Control (<i>n</i> = 53)	37	15	1
χ^2	4.73	4.00	0.71
OR	3.57	0.31	Ошибка / Error

Примечание. χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в контроле и у беременных женщин с анемией.

Note: χ^2 and OR — criteria for the differences in the genotype distributions in the control and in pregnant women with anemia.

Таблица 3 / Table 3

Полиморфизм гена *HIF-1A* (rs11549465) у женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития
***HIF-1A* (rs11549465) gene polymorphism in the women who gave birth to babies with intrauterine growth retardation**

Группа Group	<i>HIF-1A</i> (rs11549465)		
	CC	CT	TT
Женщины с задержкой внутриутробного развития плода Women with intrauterine growth retardation of the fetus <i>n</i> = 23	21	2	0
Контроль / Control (<i>n</i> = 33)	25	7	1
χ^2	2.63	1.89	0.77
OR	3.68	0.32	Ошибка / Error

Примечание. χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в контроле и у женщин с задержкой внутриутробного развития плода.

Note: χ^2 and OR — criteria for the differences in the genotype distributions in the control and in women with intrauterine growth retardation of the fetus.

Таблица 4 / Table 4

Полиморфизм гена *HIF-1A* (rs11549465) у новорождённых с задержкой внутриутробного развития
***HIF-1A* (rs11549465) gene polymorphism in newborns with intrauterine growth retardation**

Группа Group	<i>HIF-1A</i> (rs11549465)		
	CC	CT	TT
Дети с задержкой внутриутробного развития / Babies with intrauterine growth retardation <i>n</i> = 19	18	1	0
Контроль / Control (<i>n</i> = 40)	28	11	1
χ^2	4.59	3.93	0.48
OR	7.71	0.15	Ошибка / Error

Примечание. χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в контроле и у новорождённых с задержкой внутриутробного развития.

Note: χ^2 and OR — criteria for the differences in the distributions of genotypes in the control and in newborns with intrauterine growth retardation.

Таблица 5 / Table 5

Сочетание полиморфизма гена *HIF-1A* (rs11549465) у женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, и у их детей
Combination of polymorphism of the *HIF-1A* (rs11549465) gene in women who gave birth to babies with intrauterine growth retardation and in their babies

Группа Group	<i>HIF-1A</i> (rs11549465)		
	CC/CC	CC/CT	CT/CT
Женщины, родившие детей с задержкой внутриутробного развития / их дети Women who gave birth to babies with intrauterine growth retardation / their babies <i>n</i> = 19	17	2	0
Контроль / Control (<i>n</i> = 33)	19	13	1
χ^2	5.76	4.90	0.59
OR	6.26	0.18	Ошибка / Error

Примечание. χ^2 и OR — критерии различий распределений генотипов в контроле, у женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, и у их детей.

Note: χ^2 and OR — criteria for the differences in the distributions of genotypes in the control and in women who gave birth to babies with intrauterine growth retardation and in their babies.

Таким образом, выявлена статистически достоверная связь генотипа СС с гипоксией индуцируемого фактора-1 α , развитием анемии беременных и задержкой внутриутробного развития плода, особенно в случае сочетания данных форм гена у матери и эмбриона, в то время как генотип СТ увеличивает вероятность нормального течения беременности и рождения здорового ребёнка.

Обсуждение

Практически при всех болезнях инфекционной и неинфекционной природы, в условиях стресса, а также при нарушении маточно-плацентарного кровотока, курении, алкоголизме и других негативных факторах формируется патологическая эндогенная гипоксия [17, 18]. Снижение эффективности подачи кислорода тканям приводит к нарушениям регуляции микроциркуляторного русла, экстравазации, активации лейкоцитов и других иммунных и провоспалительных резидентных клеток, которые продуцируют активные формы кислорода, приводя к окислительному стрессу и митохондриальной дисфункции [19–22]. Ведущую роль в адаптации организма к гипоксии играет кислород-чувствительная субъединица HIF-1 α , активность которой генетически детерминирована. В настоящее время обнаружено 16 однонуклеотидных полиморфизмов гена *HIF-1A*, влияющих на активность субъединицы и ассоциированных с различными патологиями. Одним из наиболее изученных является rs11549465 C>T, приводящий к замене пролина на серин (Pro582Ser; C1772T), который влияет на функционирование мРНК HIF-1 α , повышая экспрессию фактора транскрипции HIF-1 α [23–28].

На фоне незначительного снижения общего объёма валовых выбросов в атмосферу Новокузнецка с 2021 по 2024 г. наблюдается стойкое превышение ПДК среднегодовых концентраций бенз(а)пирена и формальдегида, которые относятся к веществам I и II классов опасности. Сочетанное воздействие этих поллютантов способно не только вызывать прямые повреждения дыхательной системы, но и формировать хроническую тканевую гипоксию, что особенно критично в период гестации.

Одним из ключевых соединений, нарушающих кислородный гомеостаз, является формальдегид. Классически его токсичность связывают с образованием ДНК-белковых сшивок и локальным воспалением, однако недавние исследования выявили его прямое деструктивное действие на центральный регулятор адаптации к гипоксии. Формальдегид относят к протеотоксическим стрессорам – агентам, вызывающим структурное повреждение белков. Было установлено, что субъединицы HIF-1 α и HIF-2 α содержат протяжённые внутренние неупорядоченные области, которые делают их чрезвычайно уязвимыми к повреждению альдегидами. Формальдегид вызывает быструю и селективную деградацию HIF-1 α , при этом в отсутствие протеасомной деградации повреждённый белок становится нерастворимым и денатурированным. Таким образом, вместо активации защитного ответа на гипоксию происходит инактивация HIF-1 α , что лишает клетки способности адекватно реагировать на кислородное голодание [29].

Формальдегид также способен переключать метаболизм на анаэробный гликолиз даже в присутствии кислорода, стимулируя этот процесс через индукцию HIF-1 α . Возникает парадоксальная ситуация кислородного голодания в условиях избытка кислорода, что усугубляет митохондриальный

стресс [30]. Хроническое воздействие формальдегида может приводить к истощению нормальной физиологической реакции на гипоксию.

Бенз(а)пирен, типичный представитель ПАУ и приоритетный канцероген для промышленных городов, является мощным прооксидантом. Показано, что бенз(а)пирен влияет на пролиферацию клеток через модуляцию метаболических генов и сигнального пути ROS/HIF-1 α /HO-1, что сопровождается индукцией активных форм кислорода. Кроме того, бенз(а)пирен одновременно активирует арилуглеводородный рецептор (AhR), запуская сигнальный каскад, который потенцирует митохондриально-опосредованный апоптоз [31].

Таким образом, проживание в условиях хронического воздействия формальдегида и бенз(а)пирена создаёт синергичный фон митохондриальной дисфункции и окислительного стресса. Это приводит к истощению нормальной физиологической реакции на гипоксию, опосредованной *HIF-1A*, что критически значимо для реализации генетического риска, связанного с полиморфизмом rs11549465, особенно у беременных женщин.

В ходе исследования нами показана единая генетически детерминированная основа нарушения адаптации к гипоксии беременности, проявляющаяся на материнском уровне анемией, а на фетоплацентарном – задержкой внутриутробного развития плода. У матери – носительницы полиморфного варианта СС гена *HIF-1A* наблюдается недостаточная стимуляция эритропоэза в ответ на ремоделицию и растущую потребность в кислороде [32]. У ребёнка слабый ответ HIF-1 α в плаценте ведёт к неоптимальной васкуляризации и нарушению инвазии трофобласта, что является известным механизмом плацентарной недостаточности и ЗВУР [33–35].

Женщина с генотипом СС изначально имеет сниженные компенсаторные резервы для адаптации к беременности. У неё выше риск развития анемии, и её организм может хуже обеспечивать формирование полноценной плаценты. Если плод также унаследует низкоактивную аллель С, его собственная способность стимулировать ангиогенез и рост в условиях даже лёгкой плацентарной недостаточности оказывается сниженной. Это приводит к синергическому эффекту и высокой вероятности развития ЗВУР (OR – 6,26). В условиях промышленного региона данная генетическая предрасположенность может усугубляться экзогенной гипоксией и другими факторами среды.

Ограничения исследования. Исследование носило пилотный характер, поэтому было ограничено объёмом выборки.

Заключение

Полученные данные позволяют рассматривать полиморфизм *HIF-1A* (rs11549465) в качестве кандидатного маркера для стратификации риска развития синдрома нарушения адаптации к беременности, включающего материнскую анемию и фетоплацентарную недостаточность в условиях высокой антропогенной нагрузки. Выявление женщин с генотипом СС, особенно в семьях, где партнёр также может быть носителем аллели С, позволяет отнести их к группе максимального риска развития ассоциированных осложнений (анемия + ЗВУР). Для этих женщин необходимы усиленные меры профилактики: прегравидарная подготовка, ранний мониторинг гемоглобина и показателей фетоплацентарного комплекса, коррекция условий труда и жизни.

Для подтверждения гипотезы необходимы проспективные исследования на крупной когорте.

Литература (п.п. 1, 3–6, 8–11, 13, 14, 17–22, 24, 27–31, 33, 34 см. References)

2. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Карданова М.А. *Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. <https://elibrary.ru/ymiqgu>
7. ВОЗ. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности; 2016. Доступно: <https://who.int/ru/publications/i/item/9789241549912>
12. Литвиненко В.С., Пашкевич Н.В., Шувалов Ю.В. Экологическая ёмкость природной среды Кемеровской области. Перспективы развития промышленности. *ЭКО-бюллетень ИнЭКА*. 2008; (3): 28–34. <https://elibrary.ru/qxtdbc>
15. Спицын В.А. *Биохимический полиморфизм человека (антропологические аспекты)*. М.: МГУ; 1985.

Original article

16. Артамонова В.Г. Актуальные проблемы промышленной экологии и профилактики профессиональных заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998; (1): 38–42.
23. Жукова А.Г., Казичкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. Обзор. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(7): 723–8. <https://elibrary.ru/pwxrrd>
25. Ахметов И.И., Хакимуллина А.М., Любаева Е.В., Виноградова О.Л., Рогозкин В.А. Влияние полиморфизма гена *HIF1A* на мышечную деятельность человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008; 146(9): 327–9. <https://elibrary.ru/juxvmt>
26. Жур К.В., Кундас Л.А., Бышнев Н.И., Морозик П.М., Моссе И.Б. Ген *HIF1A* как генетический маркер устойчивости к физическим нагруз-

- кам. *Вестник Башкирского государственного аграрного университета*. 2013; (3): 58–60. <https://elibrary.ru/rdkfyf>
32. Лысова Е.В., Савенкова Н.Д. Показатели обмена железа, эритропоэтина и фактора, индуцированного гипоксией-1α при анемии у детей с хронической болезнью почек. *Нефрология*. 2017; 21(6): 68–77. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-68-77> <https://elibrary.ru/zwtiuz>
35. Гуляева О.Н., Казичкая А.С., Жукова А.Г., Загородникова О.А., Алексеева М.В., Ренге Л.В. Связь полиморфизма гена *HIF-1A* (rs11549465) с врожденными пороками и задержкой внутриутробного развития плода. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(7): 793–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-793-797> <https://elibrary.ru/oqrgjd>

References

1. Nardoza L.M.M., Caetano A.C.R., Zamarian A.C.P., Mazzola J.B., Silva C.P., Marçal V.M.G., et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295(5): 1061–77. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>
2. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Kardanova M.A. *Critical Condition of the Fetus: Diagnostic Criteria, Obstetric Tactics, Perinatal Outcomes [Kriticheskoe sostoyaniye ploda: diagnosticheskie kriterii, akusherskaya taktika, perinatal'nye iskhody]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. <https://elibrary.ru/yimiqu> (in Russian)
3. Malhotra A., Allison B.J., Castillo-Melendez M., Jenkin G., Polglase G.R., Miller S.L. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 55. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00055>
4. Wang Y., Fu W., Liu J. Neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: adverse effects and interventions. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(4): 660–8. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1015417>
5. Armengaud J.B., Zyzdoreczk C., Siddeek B., Peyter A.C., Simeoni U. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reprod. Toxicol.* 2021; 99: 168–76. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.10.005>
6. Dall'Asta A., Brunelli V., Prefumo F., Frusca T., Lees C.C. Early onset fetal growth restriction. *Matern. Health Neonatol. Perinatol.* 2017; 3: 2. <https://doi.org/10.1186/s40748-016-0041-x>
7. WHO. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience; 2016. Available at: <https://who.int/publications/i/item/9789241549912>
8. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016; 387(10021): 907–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0)
9. Haase V.H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev.* 2013; 27(1): 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.12.003>
10. Tanimoto K., Yoshiga K., Eguchi H., Kaneyasu M., Ukon K., Kumazaki T., et al. Hypoxia-inducible factor-1α polymorphisms associated with enhanced transactivation capacity, implying clinical significance. *Carcinogenesis*. 2003; 24(11): 1779–83. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg132>
11. Baldauf C., Wei C., Pickering T.A., Grubbs B., Gjessing H., Wilson M.L. Hypoxia-inducible factor 1-α gene polymorphisms impact risk of severe-spectrum hypertensive disorders of pregnancy: a case-control study. *Reprod. Sci.* 2025; 32(4): 993–1002. <https://doi.org/10.1007/s43032-025-01835-5>
12. Litvinenko V.S., Pashkevich N.V., Shuvalov Yu.V. Ecological capacity of the natural environment of the Kemerovo region. Prospects for industrial development. *EKO-hyulleten' InEka*. 2008; (3): 28–34. <https://elibrary.ru/qxtdbc> (in Russian)
13. Lin S., Ren A., Wang L., Huang Y., Wang Y., Wang C., et al. Oxidative stress and apoptosis in benzo[a]pyrene-induced neural tube defects. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 116: 149–58. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.004>
14. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
15. Spitsyn V.A. *Human Biochemical Polymorphism (Anthropological Aspects) [Biokhimicheskii polimorfizm cheloveka (antropologicheskie aspekty)]*. Moscow: MSU; 1985. (in Russian)
16. Artamonova V.G. Actual problems of industrial ecology and prevention of occupational diseases. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 1998; (1): 38–42. (in Russian)
17. Semenza G.L. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu. Rev. Pathol.* 2014; 9: 47–71. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104720>
18. Luks A.M., Swenson E.R., Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26(143): 160096. <https://doi.org/10.1183/16000617.0096-2016>
19. Multhoff G., Vaupel P. Hypoxia compromises anti-cancer immune responses. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1232: 131–43. https://doi.org/10.1007/978-3-030-34461-0_18
20. Chen Y.C., Ho C.W., Tsai H.H., Wang J.S. Interval and continuous exercise regimens suppress neutrophil derived microparticle formation and neutrophil-promoted thrombin generation under hypoxic stress. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2015; 128(7): 425–36. <https://doi.org/10.1042/cs20140498>
21. McGarry T., Biniecka M., Veale D.J., Fearon U. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 125: 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042>
22. Gonzalez N.C., Wood J.G. Alveolar hypoxia-induced systemic inflammation: what low PO₂ does and does not do. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 662: 27–32. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1241-1_3
23. Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Sazonova T.G., Mikhailova N.N. Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function and genetic polymorphism. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(7): 723–8. <https://elibrary.ru/pwxrrd> (in Russian)
24. Schmidt R.J., Romitti P.A., Burns T.L., Murray J.C., Browne M.L., Druschel C.M., et al. Caffeine, selected metabolic gene variants, and risk for neural tube defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2010; 88(7): 560–9. <https://doi.org/10.1002/bdra.20681>
25. Ahmetov I.I., Hakimullina A.M., Rogozkin V.A., Lyubaeva E.V., Vinogradova O.L. Effect of *HIF1A* gene polymorphism on human muscle performance. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2008; 146(3): 351–3. <https://doi.org/10.1007/s10517-008-0291-3> <https://elibrary.ru/lolalah>
26. Zhur K., Kundas L., Byshnev N., Morozik P., Mosse I. *HIF1A* gene as a genetic marker of athlete's resistance to exercises. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2013; (3): 58–60. <https://elibrary.ru/rdkfyf> (in Russian)
27. McPhee J.S., Perez-Schindler J., Degenes H., Tomlinson D., Hennis P., Baar K., et al. HIF1A P582S gene association with endurance training responses in young women. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011; 111(9): 2339–47. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-1869-4>
28. Semenza G.L. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 64(5–6): 993–8. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01168-1](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01168-1)
29. Meyers L.M., Krawiec C., Luczak M.W., Zhitkovich A. Vulnerability of HIF1α and HIF2α to damage by proteotoxic stressors. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2022; 445: 116041. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116041>
30. Ma H., Ding Z., Xie Y., Li L., Li D., Lou K., et al. Methylglyoxal produced by tumor cells through formaldehyde-enhanced Warburg effect potentiated polarization of tumor-associated macrophages. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2022; 438: 115910. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.115910>
31. Gao M., Zheng A., Chen L., Dang F., Liu X., Gao J. Benzo(a)pyrene affects proliferation with reference to metabolic genes and ROS/HIF-1α/HO-1 signaling in A549 and MCF-7 cancer cells. *Drug Chem. Toxicol.* 2020; 45(2): 741–9. <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1774602>
32. Lysova E.V., Savenkova N.D. Iron status, erythropoietin, hypoxia inducible factors in children with anemia with chronic kidney disease. *Nefrologiya*. 2017; 21(6): 68–77. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-68-77> <https://elibrary.ru/zwtiuz> (in Russian)
33. Tal R. The role of hypoxia and hypoxia-inducible factor-1α in preeclampsia pathogenesis. *Biol. Reprod.* 2012; 87(6): 134. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.102723>
34. Robbins J.R., Bakardjiev A.I. Pathogens and the placental fortress. *Curr. Opin. Microbiol.* 2012; 15(1): 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.11.006>
35. Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Zhukova A.G., Zagorodnikova O.A., Alekseeva M.V., Renge L.V. Association of HIF-1A (rs11549465) gene polymorphism with congenital malformations and intrauterine growth retardation of the fetus. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(7): 793–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-793-797> <https://elibrary.ru/oqrgjd> (in Russian)

Сведения об авторах

Гуляева Ольга Николаевна, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КППГЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: gulyaich1973@mail.ru

Казичкая Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КППГЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Ядыкина Татьяна Константиновна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КППГЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Терешкин Иван Евгеньевич, программист лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КППГЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: ivantereshkin228@gmail.com

Загородникова Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии и неонатологии НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Новокузнецк, Россия. E-mail: doctor-oa@mail.ru

Матюшин Сергей Васильевич, врач акушер-гинеколог, аспирант каф. акушерства и гинекологии НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Новокузнецк, Россия. E-mail: deaccymaylor@gmail.com

About the authors

Olga N. Gulyaeva, senior researcher, Molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2225-6923> E-mail: gulyaich1973@mail.ru

Anastasiya S. Kazitskaya, PhD (Biology), leading researcher, Molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810> E-mail: anastasiya_kazitskaya@mail.ru

Tatyana K. Yadykina, PhD (Biology), leading researcher, Molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035> E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

Ivan E. Tereshkin, programmer, Molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0002-5441-7381> E-mail: ivantereshkin228@gmail.com

Olga A. Zagorodnikova, PhD (Medicine), docent, Pediatrics and neonatology sub-department, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1075-2957> E-mail: doctor-oa@mail.ru

Sergey V. Matoshin, obstetrician-gynecologist, graduate student, Obstetrics and gynecology sub-department, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2805-6829> E-mail: deaccymaylor@gmail.com